

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro

ÜBERTRAGUNGSMECHANISMEN DES CUSHING-REFLEXES

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Jürgen Lichey

aus Schenkendorf, Krs. Guben

1472

Aus dem Institut für Neuropathologie
im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro

Übertragungsmechanismen des Cushing-
Reflexes

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Lichey, Hans-Jürgen
aus Schenkendorf, Krs. Guben

Referent: Priv.Doz.Dr.med. Fränk M a t a k a s

Korreferent: Professor Dr.med. Rolf S c h r ö d e r

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16.11.1972



Übertragungsmechanismen des Cushing-Reflexes

H.-J. Lichey

Institut für Neuropathologie
am Klinikum Steglitz der
Freien Universität Berlin

Einleitung:

1901 fand H. Cushing auf Grund klinischer Beobachtungen und experimenteller Untersuchungen, daß ein Ansteigen des intrakraniellen Druckes (pIC) reflektorisch den arteriellen Systemdruck (SBP) erhöht. Dabei wird er auf eine Größe eingestellt, die wenig über der des pIC liegt. 1,2,3.

Im Zusammenhang mit diesem als Cushing-Reflex bezeichneten Phänomen zeigten spätere klinische und experimentelle Befunde, daß ein akuter Anstieg des pIC ein komplexes Regelsystem aktiviert, das auf eine Reihe extrakranieller Erfolgsorgane einwirkt und dabei folgende Erscheinungen hervorrufen kann:

- (1). Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes (TPR) durch Vasokonstriktion. 4.
- (2). Anstieg der Herzarbeit (SW). 4.
- (3). Subendokardiale Blutungen und disseminierte Myokardnekrosen. 5.
- (4). EKG-Veränderungen. 6.
- (5). Lungenödem und Veränderungen der Blutgaswerte. 7,8.
- (6). Magenulcerationen. 9.

Als Übertragungsmechanismen wurden in älteren Arbeiten neurale, neurohumorale und humorale diskutiert. Neuere Forschungsergebnisse bestätigten im wesentlichen die schon von Cushing formulierte Hypothese: Intrakranielle Drucksteigerung führt zu ver-

stärkter Aktivität autonomer efferenter Nervenfasern, die im wesentlichen dem sympathischen Nervensystem angehören.

Da in den meisten Arbeiten die Hypothese der humoralen und neurohumoralen Übertragung per exclusionem fallen gelassen wurde oder die Versuchsanordnungen nicht die klinischen "Cushing-Bedingungen" reproduzierten, gingen wir in der vorliegenden Arbeit, die sich auf die Untersuchung des Blutdruckverhaltens und der EKG-Veränderungen vor, während und nach pIC-Steigerung beschränkte, von folgenden Fragestellungen aus:

- (1.) Ist der Übertragungsmechanismus beim Cushing-Reflex humoraler, neurohumoraler oder neuraler Natur?
- (2.) Über welche spezifischen Bahnen des sympathischen Nervensystems wird der Cushing-Reflex vermittelt?
- (3.) Was ist der adäquate Reiz für die Auslösung des Cushing-Reflexes?

2. Material und Methoden

2.1. Material

Für 4 Versuchsserien wurden insgesamt 22 erwachsene Katzen beiderlei Geschlechts (1700-3600g) verwendet.

Zur ersten Versuchsserie gehörten 4 Katzenpaare (K_1 und K_2), zur zweiten Serie 3 Katzen, zur dritten Serie 6 Katzen, zur vierten Serie 5.

2.2. Methoden

Zunächst werden die bei allen Versuchsserien gemeinsam angewandten Methoden beschrieben:

Die Katzen wurden mit 50 mg/kg Nembutal i.m. anästhesiert. Die Relaxation zur nachfolgenden Intubation erfolgte mit

2 mg/kg Alloferin bzw. mit 50 mg/kg Pantolax i.m. Die kontrollierte Beatmung wurde mit einer Starling-Pumpe durchgeführt. Die Körpertemperatur wurde rektal kontrolliert und mit Hilfe eines Heizkissens zwischen 36°C . und 38°C . gehalten.

Bei allen Katzen wurde das EKG (Eindhovensche Ableitungen) mit Nadelelektroden fortlaufend registriert; das EEG wurde fronto-dorsal paramedian über beiden Hemisphären abgeleitet.

Der arterielle Mitteldruck wurde mit Hilfe eines Statham-Druckwandlers über einen Polygraphen - nach vorheriger Katheterisierung der A. femoralis mittels Polyäthylenschlauches - fortlaufend gemessen.

Zur intrakraniellen bzw. intraspinalen Drucksteigerung diente (außer in der 2. Versuchsserie) folgende Methode:

Die Schädelkalotte des Tieres wurde freigelegt und durch das linke Os parietale wurde ein schräg verlaufendes Bohrloch bis auf die Dura angelegt, so daß eine Kanüle mit subduraler Lage vorgeschoben werden konnte. Die Kanüle wurde mit Gummi und Gewebekleber (Histoacryl) im Bohrloch fixiert. Damit wurde gleichzeitig eine Abdichtung des intrakraniellen gegen den extrakraniellen Raum erreicht.

Die Kanüle war über ein Y-Stück mit einem Statham-Druckwandler sowie einer Infusionspumpe (zur subduralen Flüssigkeitsinjektion mit künstlichem Liquor (NaCl , KCl , MgCl_2 , bH_2O , CaCl_2 , NHCO_3 , Harnstoff, Glukose ipH 7,4-7,45) 9) verbunden.

Der Verstärkerausgang dieses Statham-Elements wurde mit dem des arteriell messenden Elements zu einem elektronischen Regelsystem zusammengeschaltet, in dem die in elektrische Spannungen umgewandelten Größen des arteriellen SBP die Führungsgröße darstellten und die pIC die Regelgröße.

Durch Sollwertverstellung über ein Potentiometer konnte eine beliebige Regeldifferenz zwischen SBP und pIC ($\text{SBP}-\text{pIC}=\text{pP}=\text{Perfusionsdruck}$) eingestellt werden.

Die Schaltung war so gewählt, daß pIC und SBP fest aneinander gekoppelt waren, d.h., wenn der am Potentiometer eingestellte pP unterschritten wurde, war der SBP keine Funktion von pIC mehr, sondern es galt die umgekehrte Funktion (dies ist insbesondere bei dem unter 3.3.1. Folgendem zu beachten). 10

Es wurde darauf geachtet, daß der Perfusionsdruck (pP) nur für kurze Zeiten auf den Wert um 0 mmHg eingestellt wurde, um Hirnläsionen größeren Ausmasses zu verhindern. Eine zusätzliche Kontrolle hatten wir durch die Beobachtung der fortlaufend registrierten EEG-Potentiale.

Im folgenden werden wir für die einzelnen Versuchsserien spezifischen Methoden, sofern sie über die vorangehende allgemeine Methodik hinausgehen, beschreiben.

2.2.1. 1. Versuchsserie

Untersucht wurden in 4 Versuchsreihen jeweils ein Katzenpaar (K_1 und K_2).

Bei K_1 wurde nach Katheterisierung der A. und V. femoralis, sowie Einsetzen der Subduralkanüle (wie oben beschrieben) der Hirndruck bis nahe an einen Perfusionsdruck von 0 mmHg für 2-3 Min. erhöht. Danach wurde die A. und V. femoralis von K_2 katheterisiert und die in der V. femoralis von K_1 und K_2 liegenden Katheter über einen Dreiwegehahn miteinander verbunden.

Der Hirndruck in K_1 wurde wiederum erhöht. Wenige Sekunden nach Erreichen des Maximums des reflektorischen Blutdruckanstiegs bei K_1 wurden 10 ml mittels Spritze über den Dreiwegehahn angesaugt und in weniger als 60 Sek. in die V. femoralis von K_2 injiziert.

Diese Bluttransfusionen wurden nach Pausen von mindestens 15 Min. bei weiteren Hirndrucksteigerungen und entsprechenden Blutdruckcharakteristika mit 5 und 45 ml wiederholt.

Durch entsprechende Reinfusionen von K_2 und K_1 wurde die Blutvolumenbilanz nach jedem Einzelversuch ausgeglichen.

Zur Kontrolle wurden die gleichen Blutvolumina 1. ohne Hirndrucksteigerung und 2. nach Noradrenalininfusion (8 γ /Min.) in K_1 und K_2 transfundiert, wobei die Infusionsgeschwindigkeit des Noradrenalins so bemessen war, daß sie die Charakteristika des SBP bei K_1 nach pIC-Anstieg imitierte.

2.2.2. 2. Versuchsserie

In dieser Versuchsserie wurde - nach Katheterisierung der A. femoralis - die Hirndrucksteigerung durch eine andere Methode erzeugt:

Es sollte eine Druckübertragung vom intrakraniellen Raum auf den Subduralraum des Spinalkanales vermieden werden (wie es bei der unter 2.2.1. beschriebenen Methode der Fall ist). Deshalb führten wir unter Schonung der Dura eine Trepanation über dem Os parietale durch, setzten an dieser Stelle einen kleinen Gummiballon unter der Kalotte ein, der mit einer Infusionspumpe über einen Polyäthylenkatheter verbunden war und verschlossen den Kalottendefekt mit Histoacryl.

Nach Auslösung eines SBP-Anstiegs durch Infusion von Sterofundin in den Epiduralballon (in der Regel 1 ml/Min. über eine Dauer von 3 Min.) wurde - nach vorheriger Laminektomie - eine Chordotomie bei Th_{4-5} durch Abschnüren des Rückenmarkes bei intakter Dura vorgenommen und der Hirndruck erneut erhöht.

Nach Normalisierung des durch die Hirndrucksteigerungen veränderten EEG's wurde zwischen 4. und 5. Rippe thorakotomiert, die Grenzstränge links und rechts in gleicher Segmenthöhe reseziert und der Hirndruck wiederum erhöht.

Durch anschließende Sektion der Katzen wurde überprüft, ob die Chordotomie und beidseitige Grenzstrangresektion auf der gewünschten Segmenthöhe durchgeführt worden war.

2.2.3. 3. Versuchsserie

In dieser Versuchsserie wurde mit 50 mg/kg Pantolax relaxiert. Die Hirndrucksteigerung zur Erzeugung eines SBP-Anstiegs erfolgte wie in der 1. Versuchsserie mittels Subduralkanüle.

Danach wurde bei 3 Versuchstieren dieser Serie zunächst der β -Rezeptorenblocker (Propanolol, Dociton 1,7 - 2,5 mg/kg) 10 Min. vor pIC-Steigerung intraarteriell injiziert, nach einer Abklingzeit von etwa 120 Min. wurde der α -Rezeptorenblocker (Phentolamin, Regitin 10 - 15 mg/kg) i.a. injiziert.

Die Wirksamkeit der α - bzw. β -Blockade wurde durch Noradrenalin bzw. Adrenalininfusion am Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten überprüft. Das individuelle Ansprechen auf α - und β -Rezeptorenblocker schwankte - je nach Versuchstier - erheblich.

Während der Wirksamkeit dieser Pharmaka wurde der pIC in durchschnittlichen Abständen von 15 - 30 Min. erhöht. Der Perfusionsdruck wurde auf Werte zwischen 0 bis 20 mmHg gehalten. Die Dauer der Hirndrucksteigerung betrug 2 - 3 Min.

Bei den übrigen 3 Versuchstieren wurde vor erneuter Hirndrucksteigerung umgekehrt zunächst Regitin und dann Dociton appliziert.

2.2.4. 4. Versuchsserie

In dieser Serie mit insgesamt 5 Versuchstieren erfolgte die Relaxation mit 50 mg/kg Pantolax i.a. Die Katheterisierung der A. femoralis und das Einsetzen der Subduralkanüle wurde in der schon beschriebenen Weise vorgenommen.

Vor, während und nach pIC-Steigerung wurde im Gegensatz zu den vorangegangenen Versuchsserien nicht der arterielle Mitteldruck, sondern die arterielle Blutdruckamplitude registriert.

Danach katheterisierten wir die zweite A. femoralis und verbanden sie über einen Polyäthylenschlauch mit einer Pump-

Saug-Anlage, die die Funktion hatte, den unter Normalbedingungen gemessenen SBP, durch Volumenverschiebung auch während eines erhöhten pIC konstant zu halten. Die Steuerung der Pump-Saug-Anlage erfolgte durch einen elektronischen Regler, dessen Führungsgröße der unter Normalbedingungen gemessene arterielle Mitteldruck (SBP) war.

Nach 4 - 5 Einzelversuchen je Versuchstier applizierten wir 1/4 mg Atropin i.a. und wiederholten die Versuchsreihe in der genannten Weise, ohne Konstanthalten des SBP.

2.2.5. EEG- und EKG-Verhalten bei pIC-Steigerung

Zusätzlich wurde bei sämtlichen Versuchen die Korrelation zwischen EEG- und EKG-Verhalten während pIC-Steigerung in bezug auf kardiale Arrhythmien untersucht.

3. Resultate

3.1. 1. Versuchsserie

Bei einem Ausgangs-SBP von $120 \text{ mmHg} \pm 30$ des Kollektivs (K_1) kam es nach pIC-Steigerung (bei einem Perfusionsdruck zwischen 0 und 20 mmHg) zu einem reflektorischen SBP-Anstieg um $75 \text{ mmHg} \pm 10$. Die Gipfelanstiegszeit (TTP) betrug 20-40 Sekunden (unter TTP verstehen wir die Zeitdauer zwischen erstem reflektorischen SBP-Anstieg bis zum Erreichen seines Maximums. (s. Abb. 1)).

Das nach Erreichen des reflektorischen SBP-Maximums von K_1 in K_2 transfundierte Blutvolumen erzeugte in K_2 in der Regel eine Blutdrucksteigerung, die sich in ihrem Profil von der des Blindversuches, d. h. Transfusion entsprechender Volumina ohne pIC-Steigerung, nicht signifikant unterschied (s. Abb. 1, 2 und Tab. 1).

Das Profil der SBP-Steigerung bei Transfusion gleicher Blutvolumina wurde durch folgende Parameter charakterisiert:

1. Maximaler SBP-Anstieg,
2. Quotient aus maximalem SBP-Anstieg und Gipfelanstiegszeit ($\Delta p / \text{TTP}$).

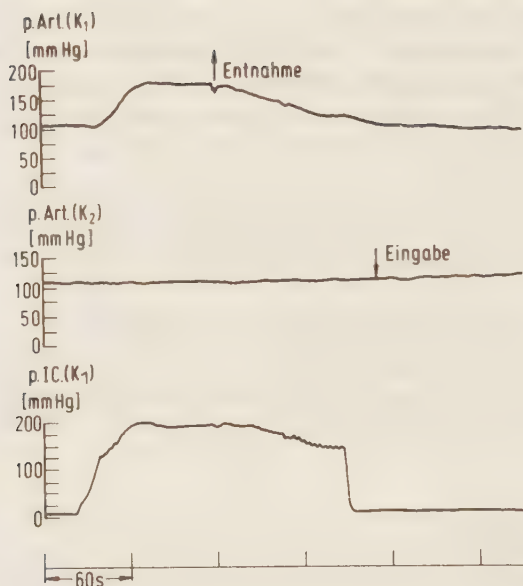


Abb. 1: Reflektorischer SBP-Anstieg in K_1 durch pIC-Steigerung in K_1 . Entnahme von 10 ml Blut bei K_1 und Eingabe in K_2 : Kein SBP-Anstieg wie in K_1 .

Nach Simulation des SBP-Anstiegs (wie bei pIC-Steigerung) durch Noradrenalininfusion bewirkten die beim SBP-Maximum von K_1 nach K_2 transfundierten Blutvolumina eine signifikante Steigerung des SBP in K_2 (s. Abb. 3); sie unterschied sich deutlich von der im Blindversuch und durch Transfusion bei pIC-Steigerung erzeugten (s. Abb. 1, 2 und Tab. 3).

In der nachfolgenden Tabelle sind die bei 36 Einzelversuchen in 4 Versuchsreihen gewonnenen Quotienten aus maximalem SBP-

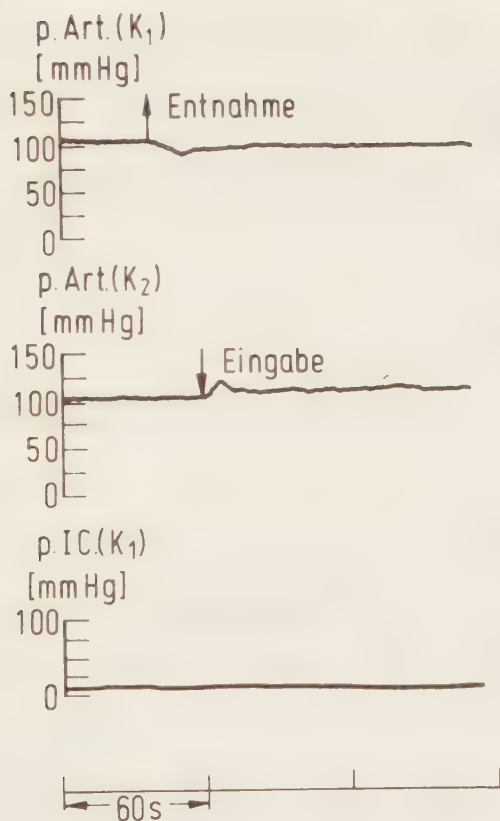


Abb. 2: Bluttransfusion (10 ml) von K₁ in K₂ ohne vorherige pIC-Steigerung in K₁.

Anstieg und TTP (dp/TTP) für den Blindversuch, für den Versuch bei pIC-Steigerung und den bei Noradrenalininfusion aufgeführt. Es wurden 5, 10 und 45 ml Blut transfundiert. Der Quotient bei

K_1 nach pIC-Steigerung in K_1 betrug zwischen 2,3 und 3,7.

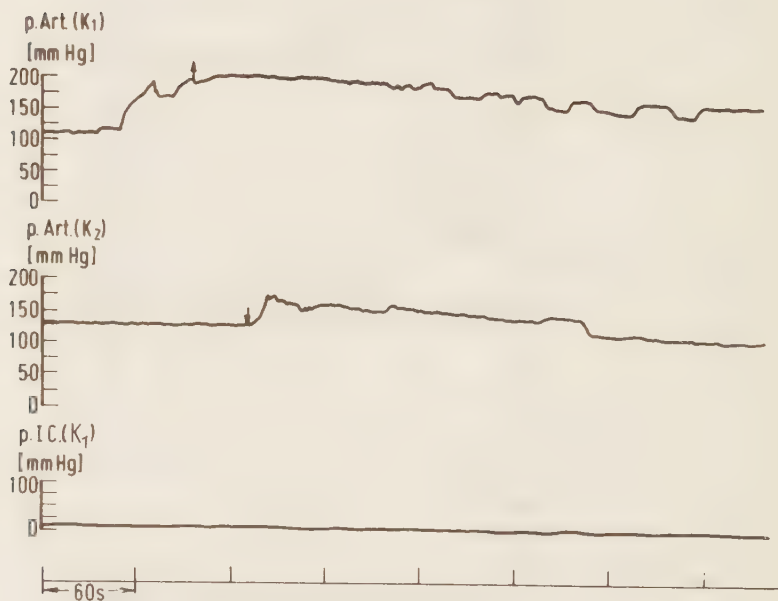


Abb. 3: Noradrenalininfusion (8γ/Min.) in K_1 , dann (↑) Transfusion von 10 ml Blut in K_2 (↓); keine pIC-Steigerung.

Tabelle 1:

Mittelwerte der Quotienten (dp/TTP) aus 36 Einzelversuchen in K_2 bzw. K_1 nach Transfusion von 5, 10 und 45 ml Blut von K_1 in K_2 bzw. von K_2 in K_1 beim Blindversuch, pIC-Steigerung in K_1 und Noradrenalininfusion in K_1 . Der Ausgangswert des Quotiente (dp/TTP) in K_1 betrug nach pIC-Steigerung in K_1 zwischen 2,3 und 3,7.

	5 ml		10 ml		45 ml
Blindversuch					
$K_1 (K_1 - K_2)$	n=3 x = 0,4 s = $\pm 0,21$	n=4 x = 0,6 s = $\pm 0,35$	n=2 x = 0,8 s = $\pm 0,35$		
$K_2 (K_2 - K_1)$	n=3 x = 0,3 s = $\pm 0,20$	n=3 x = 0,8 s = $\pm 0,32$	n=3 x = 0,9 s = $\pm 0,24$		
pIC-Steigerung ($K_1 - K_2$)	n= -	n=5 x = 0,7 s = $\pm 0,45$	n=4 x = 0,7 s = $\pm 0,32$		
Noradrenalin- infusion (8 /Min.) ($K_1 - K_2$)	n=	n=5 x = 3,6 s = $\pm 0,65$	n=4 x = 4,6 s = $\pm 0,69$		

x= Mittelwert; s= Standardabweichung; n= Anzahl der Versuche

3.2. 2. Versuchsserie

In dieser Versuchsserie konnten wegen des durch den Epiduralballon erzeugten Hirndrucks und des dadurch entstandenen sekundären Hirnödems nur wenige Versuchsgänge je Einzeltier durchgeführt werden, so daß quantitative Daten zu den beobachteten Phänomenen mit großer Vorsicht zu interpretieren sind.

Es waren in dieser Serie vorwiegend qualitativ zu wertende Beobachtungen von Bedeutung:

Nach Chordotomie bei Th₄₋₅ sank der BRP von durchschnittlich 120 - 150 mmHg auf 65 bzw. 75 mmHg ab, nach rechts- und linksseitiger Grenzstrangresektion auf gleicher Segmenthöhe um weitere 5 mmHg.

Durch anschließende Hirndrucksteigerung war ein vollständiger Cushing-Reflex auslösbar (s. Abb. 4). Er hatte, gemessen am Quotienten dp/TTP , ein flacheres Profil:

vor Chordotomie : $dp/TTP = 3,0$	= 4
nach Chordotomie : $dp/TTP = 1,9$	= 5

Das EKG wies bei Hirndrucksteigerung eine deutliche Frequenzzunahme und Endstreckenveränderungen sowie spitze positive P-Wellen auf.



Abb. 4: SBP-Anstieg durch pIC-Steigerung ($\uparrow$) nach Chordotomie und bilateraler Grenzstrangresektion bei Th₄₋₅ (der 2. SBP-Anstieg ist wahrscheinlich durch das sekundäre Hirnödem bedingt).

3.3. 3. Versuchsserie

3.3.1. Versuch mit β -Rezeptorenblockern.

In dieser Versuchsserie fanden wir nach vorheriger Applikation des β -Rezeptorenblockers Dociton bei pIC-Steigerung zweigipflige SBP-Profile. Je nach Blockierungsgrund der β -Rezeptoren (bedingt durch Konzentration, Abbaugeschwindigkeit und individuelle Ansprechbarkeit) lagen die Gipfel- bzw. Tiefpunkte mehr oder

weniger über oder unter der SBP-Ausgangslinie (s. Abb. 5, 6 und 7).

Außerdem zeigte sich, daß die häufig bei pIC-Steigerung nach unterhalb der Grundlinie gerichtete muldenförmige (Latenzzeit 2-5 Sek.) SRP-Anfangs- und Nachschwankung durch vorherige Docitongabe verstärkt wurde (s. insbesondere Abb. 6).

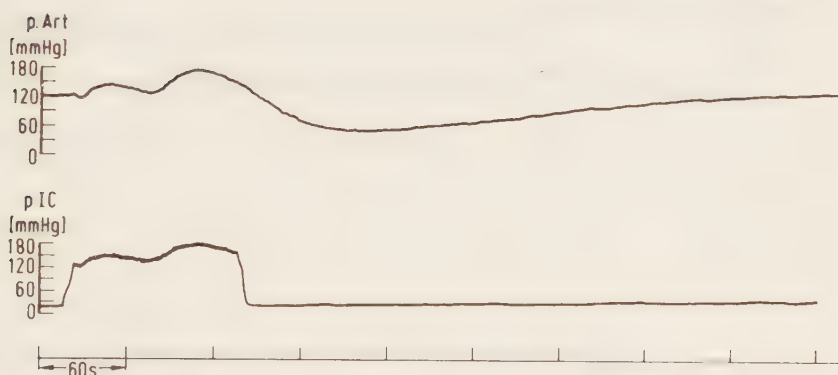


Abb. 5 : 1,7 mg/kg Dociton 80 Min. vor pIC-Steigerung appliziert.

Bei einem Versuchstier waren außergewöhnliche hohe Docitongaben notwendig, um eine zweigipflige SBP-Kurve zu reprodu-



Abb. 6 : 1,7 mg/kg Dociton 10 Min. vor pIC-Steigerung appliziert.

zieren (s. Abb. 8). Die unvollständige Blockierung ist an den noch vorhandenen Rhythmusstörungen im EKG während des pIC-Maximum ablesbar. Lag der erste Tiefpunkt unterhalb der SBP-Grundlinie, so waren keine EKG-Veränderungen in bezug auf das EKG vor pIC-Steigerung festzustellen. Im Prinzip sind jedoch die gleichen wesentlichen Charakteristika zu beobachten (s. Abb. 5, 6 und 7).

Diese Charakteristika sind neben der Zweigipfligkeit der SBP-Kurve die zeitlichen Abstände zwischen erstem und zweitem SBP-Gipfel.

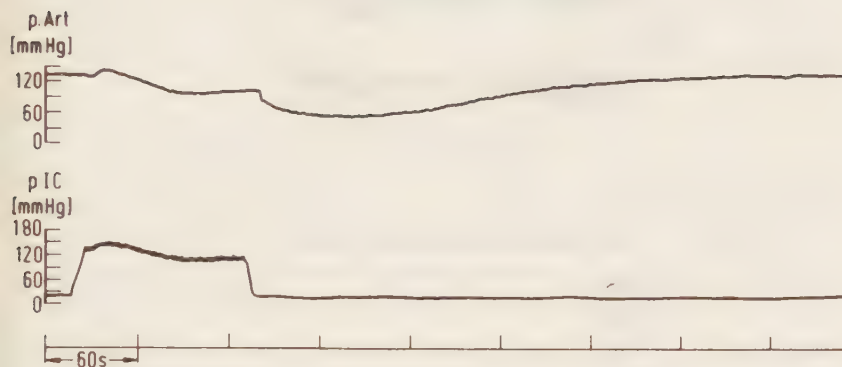


Abb. 7 : 2,5 mg/kg Dociton 15 Min. vor pIC-Steigerung appliziert.

Die Zeitabstände weisen bei allen 15 Einzelversuchen unabhängig von der initialen Docitonkonzentration eine relative Konstanz auf (s. Tab. 2).

Tabelle 2:

Mittel- und Extremwerte für die Zeitabstände zwischen Beginn der pIC-Steigerung und 1. SBP-Gipfelpunkt (= 1. Gipfel) sowie zwischen nachfolgendem Tiefpunkt und 2. SBP-Gipfelpunkt (= 2. Gipfel) bei 15 Einzelversuchen.

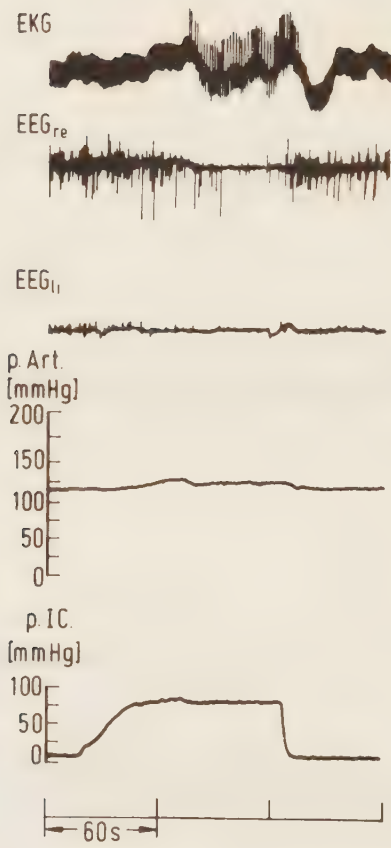


Abb. 8 : 3,5 mg/kg Dociton 15 Min. vor pIC-Steigerung appliziert. Beachte noch vorhandene Extrasystolen im EKG!

1. Gipfel

2. Gipfel

Mittelwert	34,5 sek.	45,0 sek.	n=15
Extremwerte	25 - 46 sek.	35 - 55 sek.	
Standardabweichung	$\pm 6,47$	$\pm 7,63$	

3.3.2. Versuch mit α -Rezeptorenblockern

Die Blockierung der α -Rezeptoren durch Regitin unterlag ebenfalls größeren individuellen Schwankungen. Sicherstes Zeichen für den Grad der α -Blockade war das Abfallen des Ausgangs-SBP um 30 - 75 mmHg nach Regitininjektion sowie die fehlende Reaktion auf gewisse Noradrenalininfusionen.

In Abhängigkeit vom Grad der SBP-Senkung wurde das SBP-Profil bei pIC-Steigerung stark abgeflacht bzw. - nach einer kurzen über die Grundlinie gerichteten Anfangsschwankung von durchschnittlich 6 mmHg - in der Mehrzahl der Fälle (10 Einzelversuche) um 6 - 18 mmHg invertiert, d. h. unter die Grundlinie gesenkt (s. Abb. 9 und 10).

3.4. 4. Versuchsserie

3.4.1. pIC-Steigerung, Blutdruckamplitude und Herzfrequenz

Bei Hirndrucksteigerung kam es nach einer durchschnittlichen Latenzzeit von 15 - 25 Sek. zu einem steilen Anstieg des aus der arteriell gemessenen Blutdruckamplitude zu errechnenden Mitteldruckes. Die Dauer des Anstiegs betrug 30 - 40 Sek. Danach stellte sich bis zur Entlastung des Hirndrucks ein Plateau ein.

Bei der Mehrzahl der insgesamt 13 Einzelversuche blieb die Blutdruckamplitude in der Phase des steilen SBP-Anstiegs (Δp_1) gleich, oder nahm geringgradig ab; während des SBP-Plateaus stieg sie (Δp_2) in der Regel beträchtlich an, um dann nach

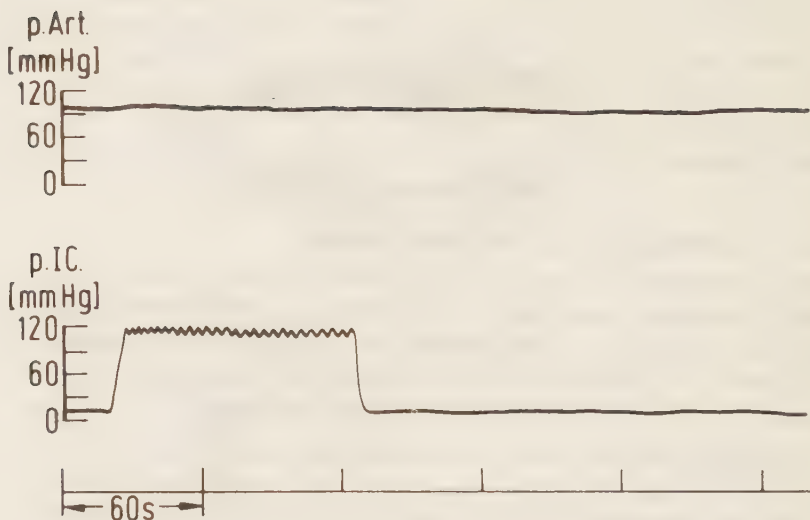


Abb. 9 : 10 mg/kg Regitin 10 Min. vor pIC-Steigerung appliziert.

Entlastung des Hirndrucks (p_3) wieder annähernd auf ihren Ausgangswert (p_0) zurückzugehen (s. Abb. 11 a-d und Tab. 3).

Sie wurde gemessen: vor pIC-Steigerung (f_0), während des steilen SBP-Anstiegs (f_1), während des SBP-Plateaus (f_2) und nach Hirndruckentlastung (f_3).

Eine eindeutige Zuordnung der Frequenz zu den einzelnen Phasen oder der Größe der Blutdruckamplitude ließ sich in der Regel nicht finden. Es waren sowohl Zunahmen wie Abnahmen in beiden

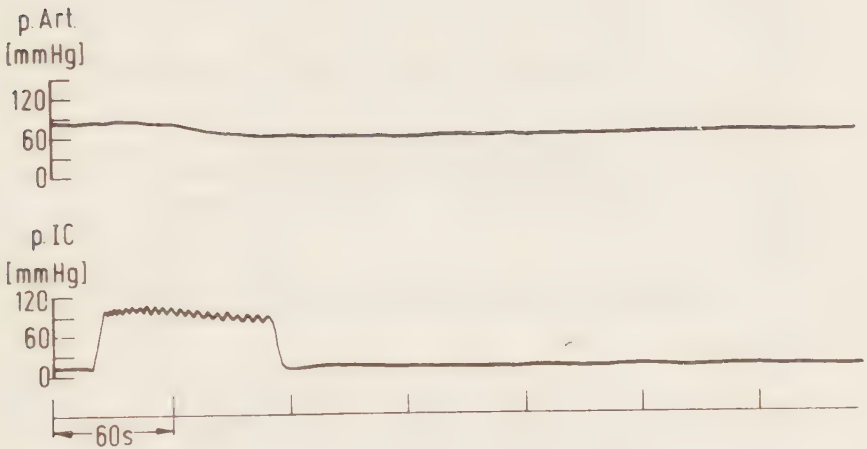


Abb. 10 : 15 mg/kg Regitin 10 Min. vor pIC-Steigerung appliziert.

Phasen während der pIC-Steigerung gegenüber der Ausgangsfrequenz zu beobachten. Nahm jedoch Δp_2 gegenüber Δp_0 ab oder nur geringfügig zu, so ist immer eine Frequenzzunahme bei f_2 zu beobachten (s. Tab. 3 und 4)!

Tabelle 3:

Für 13 Einzelversuche an 5 Versuchstieren ist die Blutdruckamplitude sowie die Herzfrequenz vor SBP-Anstieg und pIC-Steigerung (Δp_0 und f_0), bei SBP-Anstieg und pIC-Steigerung (Δp_1 und f_1), während des SBP-Plateaus bei erhöhtem pIC (Δp_2 und f_2) und nach SBP-Abfall bei Hirndruckentlastung (Δp_3 und f_3) angegeben.

Tabelle 3:--

	vor SBP-Anstieg		bei SEP-Anstieg		während SBP-Plateau		nach SEP-Abfall	
	f_o	Δp_o (mmHg)	f_1	Δp_1 (mmHg)	f_2	Δp_2 (mmHg)	f_3	Δp_3 (mmHg)
K ₁₆	300	15	280	7,5	230	30	240	15
	290	15	290	7,5	270	67	270	37
	310	10	280	10	320	60	330	37
K ₁₇	210	30	210	23	230	30	240	23
	220	23	230	19	230	20	270	15
K ₁₈	260	7	250	7	180	23	210	15
	240	18	240	15	250	23	270	20
	290	18	250	15	300	15	300	15
K ₁₉	210	31	200	37	190	40	190	31
	210	31	200	37	210	37	220	31
K ₂₀	140	31	100	25	130	75	140	50
	240	31	240	31	260	50	250	44
	180	18	190	25	190	47	190	25

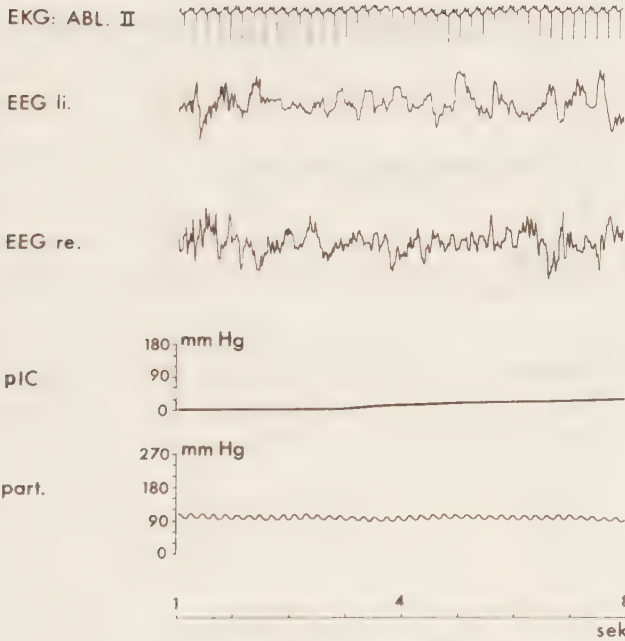


Abb. 11 a-d : Blutdruckamplitude, EKG und EEG vor pIC-Steigerung (a), während des steilen SBP-Anstiegs bei pIC-Steigerung (b), während des SBP-Plateaus (c) und nach Hirndruckentlastung (d).

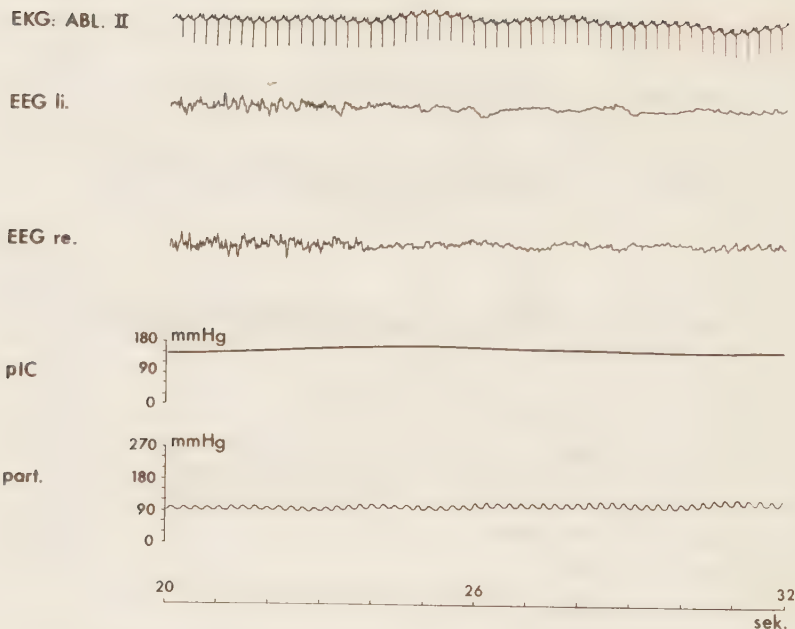


Abb. 11 b:

3.4.2. pIC-Steigerung, Blutdruckamplitude und Frequenz bei Atropingabe

Bei allen 11 Einzelversuchen fand sich während pIC-Steigerung nach Atropingabe ein Ansteigen oder eine Konstanz in f_1 und f_2 gegenüber f_0 sowie eine Frequenzabnahme in f_3 gegenüber f_2 (s. Tab. 4).

Für die Korrelation zwischen Frequenz und Blutdruckamplitude gilt das unter 3.4.1. Gesagte.

f_o	vor SBP-Anstieg Δp (mmHg)	bei SBP-Anstieg f_1 Δp (mmHg)	während SBP-Plateau f_2 Δp (mmHg)	nach SBP-Abfall f_3 Δp (mmHg)
300	15	310	330	330
250	23	260	270	250
250	23	250	270	250
230	23	240	240	230
230	30	230	240	240
300	15	310	310	300
280	15	280	290	270
270	15	280	280	260
250	18	260	250	230
250	18	260	250	240
260	21	250	250	240

Für 11 Einzelversuche an 4 Versuchstieren sind entsprechend Tab. 3 die Blutdruckamplitude und Herzfrequenz nach vorheriger Applikation von 1/4 mg Atropin i.a. angegeben.

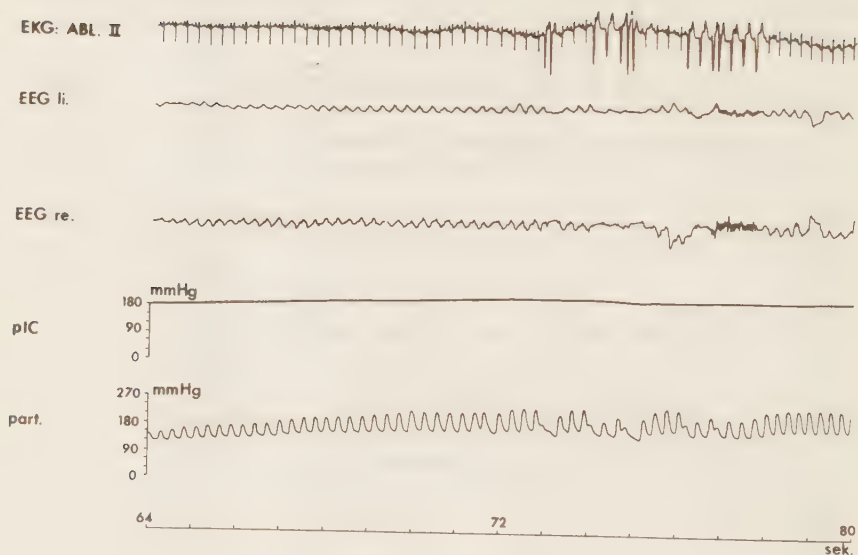


Abb. 11 c:

3.4.3. pIC-Steigerung und Konstanthalten des SBP

In 11 Einzelversuchen an 4 Versuchstieren wurde der SBP durch Volumenverminderung während pIC-Steigerung bzw. durch Volumen-erhöhung nach Hirndruckentlastung zwischen 0 und + 30 mmHg ge- halten. Dabei zeigte sich durchgehend Frequenzerhöhungen bei f_1 und f_2 im Vergleich zu f_0 .

Im EKG fanden sich weiterhin P-Wellen und Endstreckenverände- rungen sowie ventrikuläre Extrasystolen. In einem Versuch fand sich eine Interferenzdissoziation.

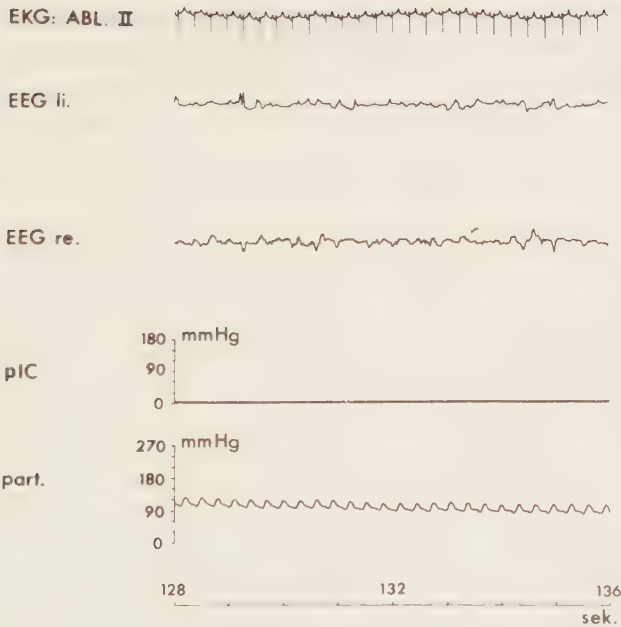


Abb. 11 d:

3.4.4. EEG- und EKG-Verhalten bei pIC-Steigerung

8 Versuchsserien wurden auf die Korrelation von EEG-Veränderungen und Rhythmusstörungen im EKG untersucht:

Bei einem Perfusionsdruck von 0 mmHg traten regelmäßig ventrikuläre Extrasystolen im EKG auf, solange das bei diesem Perfusionsdruck auftretende Verschwinden der EEG-Potentiale reversibel war. Nach 5 - 6 aufeinanderfolgenden Einzelversuchen bei einem pP von 0 mmHg traten auch längere Zeit (60 - 100 Min.) nach Hirndruckentlastung keine EEG-Potentiale mehr auf. Ventrikuläre Extrasystolen waren dann nicht mehr auslösbar.

4. Diskussion

4.1. Der Einfluß intrakranieller Drucksteigerung auf die Produktion humoraler und neurohumoraler Substanzen

Soweit die Frage nach einem humoralen oder neurohumoralen Übertragungsmechanismus beim Cushing-Reflex in letzter Zeit noch verfolgt wurde, konzentrierten sich die Untersuchungen auf das Renin-Angiotensin-System, auf die Produktion blutdruckwirksamer Substanzen im ischämischen Hirn sowie die Freisetzung von Katecholaminen durch das Nebennierenmark.

1. Bunag et al. 11 (1966) fanden nach Unterbindung der Karotiden bei Hunden eine Erhöhung des SBP und des Plasmareninspiegels. Um trotz der daraus resultierenden SBP-Erhö-
hung einen konstanten renalen Blutdruck aufrechtzuerhalten, wurde proximal vor dem Abgang der A. renalis eine Aortenklemme gelegt, wodurch nun aber die Blutdruckamplitude sank, was bekannterweise über eine erhöhte Reninausscheidung allein schon zu einem Drosselungshochdruck führt. Die Arbeit enthält also einen grundlegenden methodischen Fehler und ist damit zum Nachweis eines humoralen oder neurohumoralen Übertragungsmechanismus beim Cushing-Reflex nicht brauchbar.

Moore und Hall 12 (1970) dagegen erzeugten durch Abklemmen der A. brachiocephalica und linken A. subclavia bei Hunden eine cerebrale Ischämie mit nachfolgendem SBP-Anstieg, der nach Splenektomie und bilateraler Nephrektomie bestehen blieb.

Hierzu ist zu bemerken, daß der Anstieg des SBP nicht allein auf die cerebrale Ischämie zurückgeführt werden kann, da nach Unterbindung dieser Arterien der Druck im Karotissinus sinkt und dadurch allein ein erheblicher SBP-Anstieg

durch Erhöhung der linksventrikulären Inotropie erfolgt (Hainsworth und Karim, 13, 1971).

2. In einer zweiten Versuchsanordnung leiteten Moore und Hall nach Abklemmen der genannten Arterien und bei Anstieg des SBP in einem ersten Versuchstier Blut aus der V. cava superior über eine Roller-Pumpe in ein zweites Tier und zurück ins erste:

Eine SBP-Erhöhung in dem zweiten Tier wurde nicht ausgelöst, was gegen die Theorie humoraler oder neurohumoraler Überträgersubstanzen aus einem ischämischen Hirn spricht.

3. Greenhoot und Reichenbach 14 (1969) konnten zeigen, daß die bei Hirndruck häufig zu beobachtenden EKG-Veränderungen und disseminierten Myokardnekrosen auch nach bilateraler Adrenalektomie fortbestehen.

Ebenso bleiben Blutgasveränderungen bei pIC-Steigerung nach beidseitiger Adrenalektomie unverändert bestehen. (Berman et al. 15, 1969)

Auch Meyer und Winter 16 (1970) fanden nach isolierter Druckerhöhung im Subduralraum des Spinalkanals bei Hunden nur eine geringgradige Erniedrigung des reflektorischen SBP-Anstiegs nach bilateraler Adrenalektomie, was möglicherweise auf den Blutverlust bei der Operation zurückzuführen ist. Jedoch konnten sie bei Erhöhung des Druckes im Spinalkanal unter gleichzeitiger Abklemmung der Adrenalvenen nach Entfernen der Klemmen eine 20-fache Erhöhung der Katecholaminkonzentration in beiden Venen messen. Ob der Abklemmvorgang selbst bei der Konzentrationserhöhung von entscheidender Bedeutung ist, bleibt fraglich.

Bhargava und Kulsreshtha 17 (1960) stellten nach Erhöhung des Druckes im isolierten Spinalraum und späterer bilateraler Adrenalektomie keine Einschränkung der maximalen SBP-Antwort auf die Drucksteigerung fest, jedoch war ihre Dauer verkürzt.

Nach den bisher unter 3. diskutierten Arbeiten scheint es wahr-

scheinlich, daß das Nebennierenmark eine untergeordnete Funktion beim Zustandekommen des Cushing-Reflexes hat. Beim spinalisierten Tier hat es möglicherweise wegen des Fehlens von Gegenregulationen höhergelegener ZNS-Anteile eine größere Bedeutung.

Unsere Arbeit, die die klinischen "Cushing-Bedingungen" (cerebrale Ischämie und Hirndrucksteigerung) reproduzierte, konnte nach Transfusion bei pIC-Steigerung bei den Versuchstieren vom Kollektiv K_2 keinen SBP-steigernden Effekt nachweisen, der sich vom Blindversuch (Bluttransfusion von K_1 nach K_2 ohne pIC-Steigerung) unterschied.

Einen möglichen Abbau der Katecholamine während des Transfusionsvorganges konnten wir durch den Versuch ausschließen, in dem wir das "Cushing-Profil" des SBP-Anstiegs mit Noradrenalin in K_1 imitierten und nach K_2 transfundierten (bei Annahme eines humoralen Mechanismus unter Hirndruckbedingungen müßten annähernd gleiche Katecholaminmengen, wie sie zur Imitation des "Cushing-Profiles" mit Hilfe der Infusion benötigt wurden, ausgeschüttet werden), denn bei K_2 ließ sich eine deutliche SBP-Steigerung mit annähernd dem gleichen Quotienten (dp/TTP) auslösen, wie er bei K_1 unter Hirndruckbedingungen zu beobachten ist. Außerdem konnten wir aus dieser Versuchsserie ableiten, daß der SBP-Anstieg nicht durch eine längeranhaltende Vasokonstriktion zustandekommen kann. Andernfalls hätten wir wegen der relativ hohen Katecholaminausschüttung der sympathischen Nervenendigungen an den Widerstandsgefäßen 18 bei der Transfusion von Blut nach K_2 während pIC-Steigerung in K_1 eine signifikante SBP-Erhöhung in K_2 beobachtet.

4.2. Der Einfluß intrakranieller Drucksteigerung auf das sympathische Nervensystem.

Nach Ausschluß der humoralen und neurohumoralen Theorie gingen wir von der Fragestellung aus, über welche spezifischen Bahnen

des sympathischen Nervensystems (und um dieses muß es sich bei einer nicht durch humorale Faktoren ausgelösten SBP-Steigerung handeln) der Cushing-Reflex vermittelt wird.

Da eine Reihe von Untersuchern den Cushing-Reflex durch Chodotomie bei C₁-C₇ (Hoff und Reis 19 (1970), Meyer und Winter 16, Berman et al. 15) bzw. durch Epiduralanästhesie im Spinalkanal (Moore und Hall 12) blockieren konnten, mußten wir davon ausgehen, daß die blutdrucksteigernden sympathischen Efferenzen ihre Kerngebiete im Hirn haben.

Indes genügt aber eine Drucksteigerung im Subduralraum des Spinalkanals, um eine Erhöhung des SBP und der Herzfrequenz zu verursachen.

Erhöht man dabei den Druck wie Meyer und Winter 16 in isolierten Segmenten des Spinalkanals (oberhalb von Th₁, Th₁-Th₈, Th₉-L₆), so ergeben sich in bezug auf Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg gegenüber den Ausgangswerten in den einzelnen Abschnitten folgende Veränderungen (nach Meyer und Winter):

	oberhalb Th ₁	Th ₁ -Th ₈	Th ₉ -L ₆
Herzfrequenz	-18	+10	+1,5
Blutdruck (mmHg)	0	+53	+46

Daraus folgt, daß Reize durch Drucksteigerung über sympathische Nervenfasern in den oberen Thorakalsegmenten vorwiegend zum Herzen und den peripheren Gefäßen ziehen, während Reize in den unteren Thorakal- und den Lumbalsegmenten über sympathische Fasern fast ausschließlich vasopressorisch wirksam werden.

In der zweiten Versuchsserie unserer Arbeit sollte eine Druckübertragung vom intrakraniellen Raum auf den Subduralraum des

Spinalkanales vermieden werden, um sicher zu sein, daß primär keine extrakraniellen Fasern oder Rezeptoren wie beim spinalisierten Tier gereizt werden.

Es sollte festgestellt werden, ob direkte cerebrale Efferenzen eine ähnliche differenzierte Wirkung haben, wie sie Meyer und Winter 16 am spinalisierten Tier konstatierten. Weiterhin sollte untersucht werden, ob ein Cushing-Reflex auch unter Ausschaltung der Widerstandsgefäße im Haut- und Splanchnikusbereich, d.h. ohne Vasokonstriktion, allein durch eine Erhöhung der kardialen Auswurfleistung (SW) nach Chordotomie und bilateraler Grenzstrangresektion bei Th₄₋₅ möglich ist.

Es konnte dabei gezeigt werden, daß ein Cushing-Reflex - wenn auch mit geringerer SBP-Anstiegssteilheit - auslösbar ist.

Aus dem bisher Diskutierten folgt, daß die SBP-Erhöhung bei pIC-Steigerung sowohl durch eine Vasokonstriktion als durch eine Erhöhung der kardialen Auswurfleistung bedingt ist.

Daß es sich um eine kurzzeitige Vasokonstriktion handelt, wird durch eine Untersuchung von Meyer und Winter 16 gestützt. Sie konnten durch Einzelfaserableitungen von präganglionären sympathischen Fasern bei L₃ die Aktivität dieser Fasern bei intraspinaler Drucksteigerung in bezug auf ihre Ruheaktivität (vor intraspinaler Drucksteigerung) bestimmen. Dabei fanden sie ein steiles Ansteigen der Sympatikusaktivität für ca. 30-35 Sek. nach Beginn der pIC-Steigerung. Sie entspricht damit in ihrem zeitlichen Verlauf annähernd genau der steilen Anfangsphase des von uns gemessenen SBP-Anstiegs (s. Abb. 12).

Auch Faulhauer, Herrmann und Harbauer 4 (1971) kamen durch Messung des peripheren Widerstandes bzw. der peripheren Durchblutungsgröße und Bestimmung der kardialen Auswurfleistung bei Schweinen zu Ergebnissen, die zur gleichen Schlußfolgerung führen:

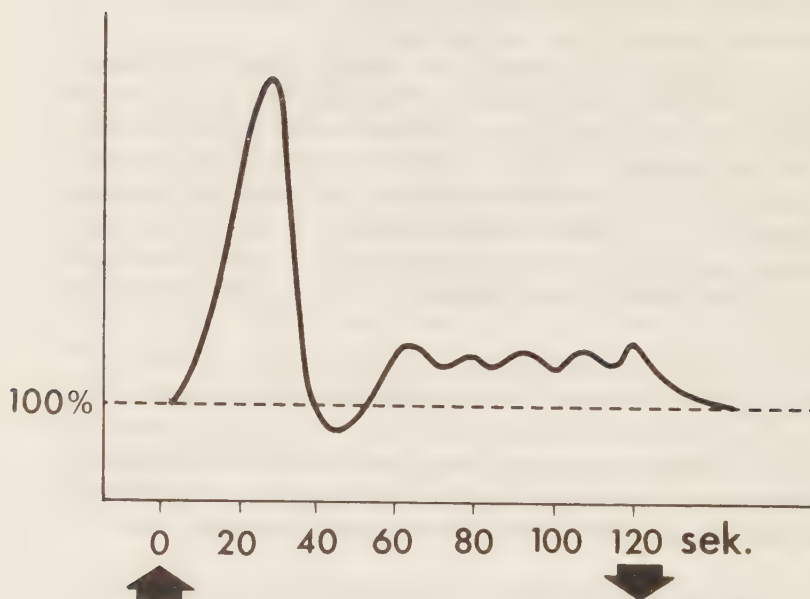


Abb. 12 : Abzisse Zeit. Ordinate Sympathikusaktivität in Prozenten ($\uparrow$). Intraspinale Drucksteigerung ($\downarrow$), Druckentlastung (modif. nach Meyer und Winter). Beachte den Schwingungsvorgang nach steiler Phase!

Erhöhten sie den pIC schnell (in 2 Min. auf sein Maximum), so stellten sie zunächst ein Ansteigen des peripheren Widerstandes und erst nachfolgend ein Anwachsen der kardialen Auswurfleistung fest (s. Abb. 13).

Erhöhten sie dagegen den pIC sehr langsam (in 30 Min. auf Maximum), so war kein Ansteigen des peripheren Widerstandes zu verzeichnen, jedoch ein erheblicher Anstieg der kardialen Auswurfleistung (s. Abb. 14).

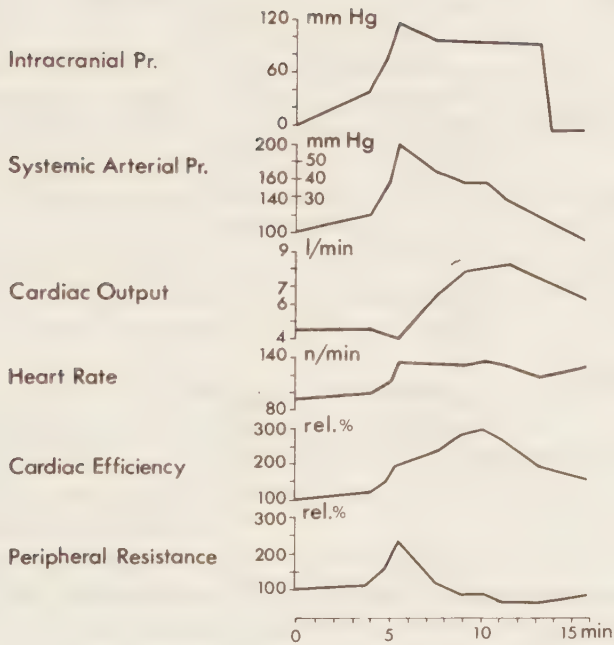


Abb. 13 : Schnelle Erhöhung des pIC (Intracranial pr.) von 40 auf 120 mmHg in 2 Min. (modif. nach Faulhauer et al.)

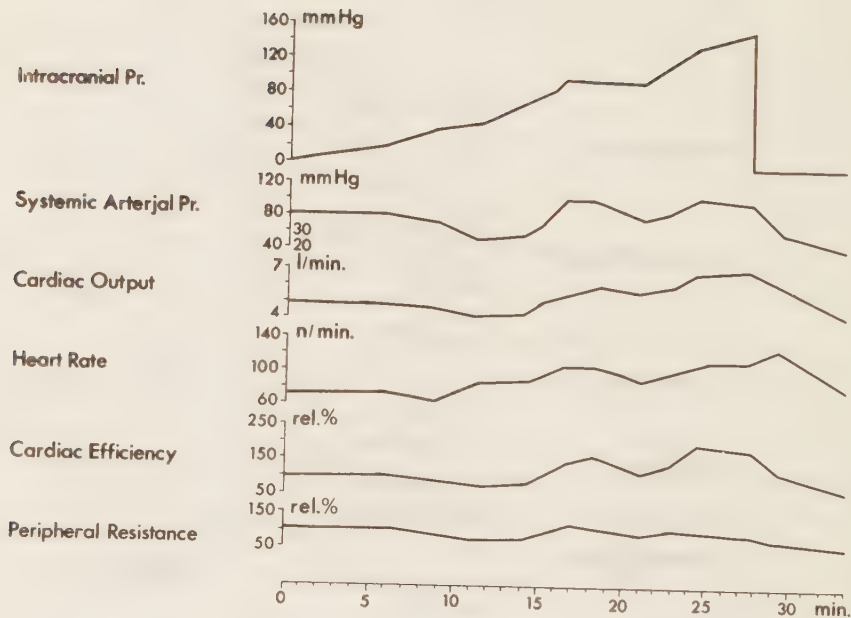


Abb. 14 : Langsame Erhöhung des pIC (Intracranial pr.) von 0 auf 160 mmHg in 30 Min. (modif. nach Faulhauer et al.)

4.3. Der Einfluß intrakranieller Drucksteigerung auf α - und β -adrenerge Fasern des sympathischen Nervensystems.

Wir gehen nach dem oben Diskutiertem zunächst davon aus, daß bei pIC-Steigerung sowohl sympathische Nervenfasern, die zu den α -Rezeptoren der peripheren Gefäße ziehen, gereizt werden, wie auch Fasern, die mit den β -Rezeptoren im Herzen verbunden

sind, und dort einen Frequenzanstieg oder eine positive Inotropie bewirken.

Wir gehen weiterhin von der Hypothese aus, daß bei massiver pIC-Steigerung (pP um 0 mmHg) auch die Fasern gereizt werden, die zu den β -Rezeptoren der Gefäße ziehen, bei deren alleiniger Irritation eine Gefäßerweiterung und damit ein stärkerer SBP-Abfall zu erwarten wäre (zur Begründung s. v.).

Um differenziertere Informationen über die Wirkung α - und β -adrenerger Fasern zu erhalten, blockierten wir nacheinander selektiv die α - und β -Rezeptoren.

Bei pIC-Steigerung nach β -Blockade mit Dociton konnten überwiegend nur α -adrenerge Fasern an den Endorganen (im wesentlichen periphere Gefäße) wirksam werden. Andererseits können auch β -adrenerge Fasern, die von corticalen Gebieten ausgehen, noch aktiv sein, und einen Einfluß auf ZNS-Umschaltstellen ausüben.

Wir nehmen einen solchen Einfluß - hemmender Natur - auf das Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata für die Erklärung der negativen Anfangsschwankung des SBP an. Dadurch fällt die α -adrenerge Faseraktivität unter ihre Ruheaktivität und der SBP sinkt entsprechend.

Die Tatsache, daß diese Anfangsschwankung durch Dociton verstärkt wird, könnte unter Heranziehung einer Arbeit von Hoff und Reis 19 (1970) gedeutet werden:

Nach kurzdauernder pIC-Steigerung (3-5 Sek.) kommt es zu einem kurzfristigen Ansteigen der Herzfrequenz noch vor der Phase des steilen SBP-Anstiegs (letzteren wollen wir α -Phase nennen). Nach Blockierung der β -Rezeptoren ist in unseren Versuchen aber ein Frequenzanstieg nicht mehr möglich. Die Folgen des kurzzeitig hemmenden Einflusses auf das Vasomotorenzentrum können nicht mehr - auch nur teilweise - durch eine Frequenzzunahme kompensiert werden, und es kommt nach Dociton zu einer verstärkten Anfangsschwankung.

35 Sek. nach pIC-Steigerung kommt es im Anschluß an die steile SBP-Phase zu einem erneuten aber stärkeren relativen SBP-Abfallen. Diese Zeitdauer entspricht der Latenzzeit für die Aktivität arterieller Chemorezeptoren (30-40 Sek.). 20 Möglicherweise sind ähnliche Chemorezeptoren des Hirns mit β -adrenergen Fasern verknüpft, die nun wiederum auf das Vasomotorenzentrum hemmend einwirken und zu einem erneuten SBP-Abfall führen. Danach reproduziert sich (bei konstantem Perfusionsdruck!) der Ablauf des SBP-Verhaltens. Ob hierbei periodische Schwingungsvorgänge eine Rolle spielen ist noch ungeklärt. Sie reproduzieren sich allerdings nach einer etwas längeren Zeitdauer von durchschnittlich 45 Sek., was wir in Anlehnung an Korner 20 (1971) durch ein "central-resetting", d.h., zentrale Empfindlichkeitsverstellung, der Chemorezeptoren erklären.

Der hemmende Einfluß höhergelegener zentraler Strukturen auf das Vasomotorenzentrum konnte durch die schon erwähnte Arbeit von Hoff und Reis 19 nachgewiesen werden, die eine signifikante Verringerung des Cushing-Reflexes nach ponto-mesencephaler, also über dem Vasomotorenzentrum durchgeführter Durchtrennung der Nervenbahnen feststellten.

Es stellt sich nun generell die Frage nach dem adäquaten Reiz, der einen Cushing-Reflex auszulösen vermag bzw. den Rezeptoren, die ihn vermitteln.

Diskutiert werden als adäquater Reiz: Ischämie 21, Druck 19, Druck und Ischämie 22, Dehnung 19 und eine Distorsion des Stammhirns 23.

Sagawa, Ross und Guyton 21 (1961) isolierten bei Hunden den extrakraniellen Kreislauf vom kraniellen und perfundierten letzteren mit Blut bei Drucken von 0 - 130 mmHg. Dabei fanden sie, daß der unter diesen Versuchsbedingungen ansteigende SBP in einer sehr viel engeren Beziehung zum cerebralen Blutdurchfluß (CBF) als zum cerebralen Perfusionsdruck (CPP) steht, wo-

raus sie schlossen, daß der Cushing-Reflex im wesentlichen einen Kompensationsversuch auf die cerebrale Ischämie darstellt.

Hierzu ist kritisch zu bemerken, daß Häggendal und andere 24a (1965) zeigen konnten, daß die Korrelation zwischen CBF und CPP selbst eine strenge ist, sofern der Perfusionsdruck unter 50 mmHg beträgt. Der Schluß, die Ischämie allein sei der entscheidend adäquate Reiz für den Cushing-Reflex, ist somit nicht zwingend und muß methodisch bedingt sein. Dagegen spräche auch (in bezug auf die a-Phase des Cushing-Reflexes) die Existenz einer SBP-Anfangsschwankung, die mit einer Latenz von 3-5 Sek. auftritt; innerhalb einer Zeitdauer also, in der Chemorezeptoren noch nicht reagieren 20.

Auch Bhargava und Kulsreshtha 17 (1960) fanden die erwähnte SBP-Anfangsschwankung nach kurzdauernder Druckerhöhung (10 Sek.) an spinalisierten Katzen. Ein SBP-Plateau, das wir β -Phase nennen wollen, fand sich bei ihren Untersuchungen - offensichtlich aufgrund der kurzen Reizdauer - nicht (s. Abb. 15).

Zur Erklärung des adäquaten Reizes für die Entstehung der SBP-Anfangsschwankung könnten wir mit Langfitt 25 (1968) davon ausgehen, daß am Entstehungsort der pIC-Steigerung - sei experimentell durch Infusionsmethode bzw. Epiduralballon oder klinisch durch intrakranielle Blutungen - aufgrund elastischer Eigenschaften des subduralen Gewebes primär ein Druck entsteht, der höher als der dann einheitlich im gesamten Subduralraum fortgeleitete ist. Dieser müßte dann allerdings kurzzeitig genau auf die Kerngebiete gefäßerweiternder β -adrenerger Nervenfasern einwirken. Diese Erklärung bleibt selbstverständlich spekulativ, da sie durch unsere Versuchsanordnung nicht abgesichert ist.

Für die Entstehung der a-Phase (Phase des steilen SBP-Anstieges) nehmen wir ebenfalls pressorische Reize als Ursache an!

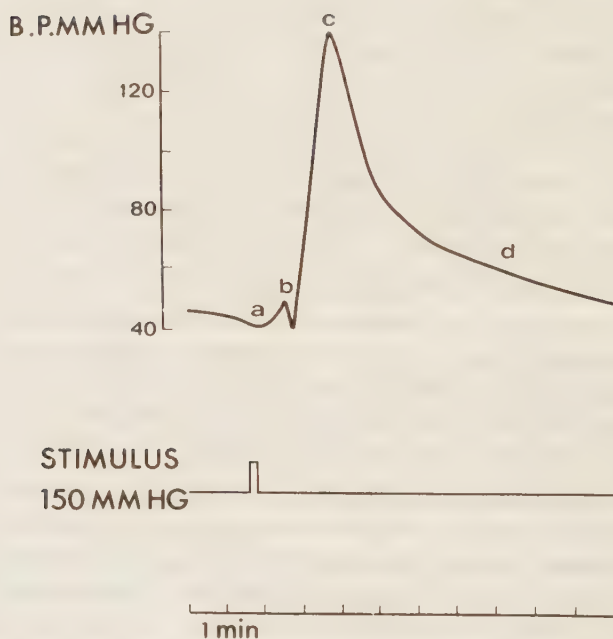


Abb. 15 : SBP-Profil nach kurzzeitiger intraspinaler Drucksteigerung (150 mmHg). Beachte die negative Anfangsschwankung! (modif. nach Bhargava und Kulsreshtha).

1. Diese Phase liegt zeitlich außerhalb der Reaktivität von Chemorezeptoren (Latenzzeit nach pIC-Steigerung : durchschnittlich 15 Sek. - für Chemorezeptoren : 30-40 Sek.) 20.
2. Versuche in der schon genannten Arbeit von Hoff und Reis 19 zeigen, daß durch Druck mit kleinflächigen Stempeln auf Gebiete rechts und links paramedian im unteren dorsalen Hirnstamm, die dem Vasomotorenzentrum entsprechen 20, sowie auf Teile des Spinalmarkes ein SRP-Anstieg provoziert werden kann. Er hat das gleiche Profil wie der durch ihre Infusionsmethode hervorgerufene SBP-Anstieg, sofern annähernd die gleichen zeitlichen Reizparameter (1 Sek.) eingehalten wurden. Ein SBP-Plateau konnten sie mit dieser kurzen Reizdauer nicht auslösen.

Aus ihren Ergebnissen folgerten Hoff und Reis, daß der adäquate Reiz für den Cushing-Reflex Druck und Dehnung von Nervenzellen ist, wobei diese selbst als unspezifische Rezeptoren fungieren (offenbar soll eine Depolarisation über eine Veränderung der Membrankapazität hervorgerufen werden). Die Auffassung anderer Autoren 26, die eine Existenz spezifischer intrakranieller aber extracerebral gelegener Barorezeptoren postulieren, teilen sie nicht.

Unserer Ansicht nach ist der erste Teil ihrer Versuche (Druck mit kleinflächigen Stempeln) für die Untersuchung des Cushing-Reflexes von geringem Wert, da eine Unzahl physikalischer und chemischer Reize die Neuronen eines kreislaufaktiven Zentrums depolarisieren, wenn sie direkt auf die Neuronen einwirken.

Sie schreiben dem Faktor Ischämie beim Zustandekommen des Cushing-Reflexes eine sekundäre Rolle unter der Bedingung zu, daß die pIC-Steigerung länger anhält, was aber durch ihre Versuchsanordnung nicht erfaßt wurde.

Wir gehen davon aus, daß in der α -Phase, deren Latenzzeit der von arteriellen (mit sympathischen Nervenfasern verbundenen) Barorezeptoren (10-20 Sek.) 20 entspricht, diese über α -adrenerge Fasern, die vom Vasomotorenzentrum ausgehen, pressorisch wirksam werden.

In der β -Phase werden entsprechend ihrer Latenzzeit Chemo-rezeptoren oder andere Barorezeptoren rekrutiert, die auf ein hypothalamisches Kreislaufzentrum 49 einwirken und dort β -adrenerge Fasern aktivieren. Diese erhöhen das Schlagvolumen oder die Frequenz des Herzens. Der vasodilatatorische Effekt, der von den β -adrenergen Fasern in der Peripherie zu erwarten wäre, wird durch den vasokonstriktorischen der α -adrenergen (beachte hierzu den Schwingungsvorgang in Abb. 12).

Für die Existenz spezifischer und unspezifischer Rezeptoren ist zwar kein morphologischer oder funktionell eindeutiger Beweis erbracht, jedoch erscheint es uns aufgrund des oben Gesagten gerechtfertigt, sie im Rahmen einer "Mosaiktheorie" zu postulieren.

Bei der Blockierung der α -Rezeptoren durch Regitin sind nur die β -Rezeptoren im Herzen und an den peripheren Gefäßen für nervale Reize erreichbar.

Die steile α -Phase mußte also erwartungsgemäß nach Regitingabe eliminiert werden. Der leichte SBP-Anstieg ist offenbar auf eine nie ganz vollständig zu erreichende Blockade zurückzuführen. Die darauf (nach ca. 30 Sek.) zu beobachtende Invertierung des SBP-Profiles unter die Grundlinie läßt folgende Interpretationsmöglichkeit zu:

Die sonst auch noch in der β -Phase wirkende Aktivität α -adrenerger Faser auf die peripheren Gefäße ist blockiert. Die Vasodilatation durch β -adrenerge Fasern wird weitgehend ungehemmt

wirksam, und der SBP sinkt trotz Stimulation der kardialen β -Rezeptoren infolge eines zu geringen venösen Rückstroms zum Herzen (s. auch Meyer und Winter 16: Hypovolämie blockiert Cushing-Reflex).

Auch Bermann et al. 27 (1969) konnten durch selektive Blockierung mit α - und β -Rezeptorenblockern eine Beteiligung von α - und β -adrenergen Strukturen beim Cushing-Reflex mittels arterieller und venöser Blutgaswerte feststellen, wobei sie u. a. zu dem Schluß kamen, daß β -Rezeptorenstimulation durch pIC-Steigerung zu einem verstärkten pulmonalen arterio-venösen Shunting führt.

Sie nahmen weiterhin an, daß - im Gegensatz zu unserer Hypothese - bei geringer pIC-Steigerung zunächst β -Rezeptoren gereizt werden, bei stärkerer pIC-Steigerung jedoch zusätzlich die α -Rezeptoren. Da sie jedoch den pIC schrittweise erhöhen (50, 75, 100, 125 und 150 mmHg in 30-45 Min.) und ihre Messungen nach einer Stabilisierungszeit von 5 Min. durchführten, scheint die Korrelation zwischen ihren Messungen der aktuellen pIC-Situation, sowie den gerade wirksamen nervalen Mechanismen sehr fraglich. Die Aussage, daß sowohl α - wie β -Rezeptoren am Zustandekommen der beobachteten Phänomene beteiligt sind, bleibt von dieser Kritik unberührt.

4.4. Der Einfluß intrakranieller Drucksteigerung auf Herzfrequenz, Inotropie und WKG.

Die häufigste Beobachtung, die bezüglich des Frequenzverhaltens bei pIC-Steigerung gemacht wurde, ist die Bradykardie 6, 28, 29. Es finden sich jedoch auch, wie andere Untersucher berichten, Tachykardien 24, 30, 31 oder kurzzeitig ansteigende Frequenz mit anschließender Bradykardie 19. Die meisten Autoren führen die Bradykardie auf eine Vagotonie 6, 28, 29, 32 bzw. vagotone und sympathikotone 33, 34 Einflüsse zurück. In der von uns vorgelegten Arbeit kommen wir ebenfalls zu relativ uneinheitlichen

Ergebnissen. In den meisten Versuchsserien finden wir einen Frequenzanstieg, obgleich, wie besonders in der 4. Versuchsserie, auch Frequenzverminderungen zu beobachten sind, die nach Atropingabe in eine Frequenzzunahme umwandelbar sind, so daß wir zwar eine wesentliche Beteiligung des Vagus beim Cushing-Reflex nicht für wahrscheinlich halten, jedoch eine gelegentliche Mitreaktion - aus noch nicht bekannter Ursache - nicht ausschließen.

(Vergleiche hierzu: Hersch 35 (1964), der bei Patienten mit unterschiedlicher Hirndruckgenese wie Tumoren, subarachnoiden Blutungen usw. unterschiedliche EKG-Veränderungen findet); siehe auch Zulik 32 (1969). Smith und Ray 34 (1972) konnten zeigen, wenn auch nicht vollständige Reduktion kardialer Arrhythmien nach Atropingabe feststellen. Die Mehrzahl der Autoren findet im experimentellen Bereich findet nach Atropin bzw. Vagotomie keine wesentlichen Veränderungen des Cushing-Reflexes 14, 15, 19, 36, 37.

Im Gegensatz zu hypovolämisch bedingten SBP-Senkungen kommt es nach Hirndruckentlastung in der Regel zu einem SBP-Abfall, der mit einer Frequenzabnahme einhergeht, wenn vorher Atropin appliziert wurde.

Ebenso uneinheitlich wie das Frequenzverhalten stellt sich - klinisch wie experimentell - das EKG-Verhalten dar:

Es finden sich av-Überleitungsstörungen 31, P-Wellen- 14, 39 und R-Zackenveränderungen 30, pathologische Q-Zacken 30, ST-Hebungen und -Senkungen 14, 42, 39, hohe T-Wellen und T-Abflachungen bis T-Inversionen 28, 35, TU-Verschmelzungswellen 31, 32, 38, Schenkelblockbilder 40 sowie ventrikuläre 24 und supraventrikuläre Extrasystolen 31.

Auch hier reproduzierten unsere Untersuchungen das von anderen Untersuchern gefundene Spektrum der EKG-Veränderungen.

Allerdings fanden wir mit einer relativen Konstanz Sinus-tachykardien, ventrikuläre Extrasystolen, hohe spitze P-Wellen und T-Wellenabflachung im Sinne eines sympathikotonen EKG's.

Abgesehen von einigen wenigen Untersuchern können die meisten von ihnen die EKG-Bilder mit morphologischen Veränderungen am Herzen korrelieren. Es finden sich folgende Befunde:

Fokale Myokardödeme 41, subendokardiale Blutungen 14, 38, Myokardzelldegenerationen 14, Myocytolyse 5, 43, fokale 14, 30, 39 und seltener ausgedehntere Myokardnekrosen 42.

So konnte z.B. Connor 43 (1970) in einer klinischen Studie nachweisen, daß 12% (21) von 169 Patienten, die an Schädel-Hirn-Traumata, Hirntumoren und intrakraniellen Infektionen verstorben waren, Herzveränderungen im Sinne fokaler myokardialer Degenerationen aufwiesen (7 dieser Patienten waren jünger als 30 Jahre, nur 3 von 21 Patienten hatten auffallende Koronarstenosen).

Das histologische Bild ähnelte dem, wie es im Myokard nach länger anhaltenden Noradrenalininfusionen auftritt.

Auch Hammermeister und Reichenbach 1969 können in ähnlichen Fällen Myokardveränderungen nachweisen: Sie fanden subendokardiale Blutungen und diffuse Myokardnekrosen, die im elektronenmikroskopischen Bild keinerlei Beziehung zum vaskulären Verteilungsmuster des Myokards erkennen ließen und die sich in unmittelbarer Nähe der Nervenendpunkte befanden. - Pathologische Koronarveränderungen waren nicht zu demonstrieren.

Sowohl Connor wie auch Hammermeister und Reichenbach 30 stellen eine histologische Ähnlichkeit mit den Myokardveränderungen fest, wie sie Szakacs et al. (1960) bei erhöhten Noradrenalin-konzentrationen gefunden haben.

Moss und Schenk 45 (1970) führten 4-stündige Noradrenalininfusionen bei Hunden unter Gabe von α -Rezeptorenblocker und unter Gabe von β -Rezeptorenblockern durch:

1. Bei Gabe von α -Rezeptorenblockern fanden sie - bei annähernd konstanten Blutdruckverhältnissen - subendokardiale Blutungen und fettige Myokarddegenerationen.
2. Im zweiten Fall beobachteten sie - bei hämodynamischen schlechteren Verhältnissen - wesentlich geringere histologische Veränderungen am Myokard als im ersten Fall.

Vergleicht man die pathologischen Herzbefunde, die bei den verstorbenen Patienten erhoben wurden, zu denen noch eine Reihe weiterer Befunde hinzugefügt werden könnten, sowie diejenigen, die nach Noradrenalininfusionen erhoben wurden, mit den nachfolgenden experimentellen Ergebnissen, so liegt die Schlussfolgerung nahe, daß die Myokardveränderungen nach pIC-Steigerung von einem spezifischen nicht hämodynamisch bedingten, im einzelnen noch weitgehend unbekannten Mechanismus bewirkt werden, der durch massive Stimulation der β -Rezeptoren im Myokard ausgelöst werden. Die Frage, ob ein akuter Anstieg der Katecholaminkonzentration im Myokard einen direkten toxischen Effekt hat, läßt sich hier nicht beantworten.

1. Greenhoot und Reichenbach 14 (1969) konnten durch Reizung der Formatio reticularis im Mittelhirn von Katzen Veränderungen im Myokard und im EKG produzieren. Sie fanden in elektronenmikroskopischen Untersuchungen kleinfleckige Myokardnekrosen in der Nähe von Nervenendpunkten, ohne, daß eine Beziehung zur vaskulären Versorgung dieser Gebiete aufzuzeigen war (vergleiche hierzu die oben beschriebenen Befunde an Patienten). Dieser Effekt war auch nach Vagotomie und Adrenalektomie, jedoch nicht nach hoher Chordotomie reproduzierbar. Elektrolytveränderungen waren nicht nachweisbar.
2. Kaye et al. 46 (1961) reizten bei einem Kollektiv von Hunden das linke Ganglion stellatum, bei einem anderen das rechte über mehrere Stunden.
Wenige Minuten nach Reizung des linken Ganglion kam es zu

einem Blutdruckanstieg und einer vergrößerten Pulsamplitude. Histologische Untersuchungen nach Versuchsende ergaben gehäuft subendokardiale Blutungen hauptsächlich im linken Ventrikel.

Bei Reizung des rechten Ganglion stellatum stieg vorwiegend die Frequenz an. Histologisch konnten im Vergleich zum ersten Versuch nur sehr wenige subendokardiale Blutungen demonstriert werden. Als Ursache für die beobachteten Veränderungen machen Kaye et al. eine Erhöhung der Katecholamine im Myokard und eine dichtere Verteilung adrenerger Fasern im linken Ventrikel verantwortlich.

3. Douglas et al. 42 fanden eine Häufung experimentell induzierter intrakranieller Blutungen mit nachfolgenden segmentalen Myokardnekrosen bei schwangeren Ratten. Durch vorherige Behandlung mit Reserpin (also Hemmung adrenerger Fasern) kommt es zu einer Reduktion der nachfolgend beobachteten Myokardnekrosen.

Den Nachweis der Bedeutung des Herz-Minuten-Volumens (HMV) für die SBP-Erhöhung konnten wir - wie schon andere Untersucher 4, 37 mit anderen Methoden - anhand der vergrößerten Blutdruckamplitude während der β -Phase, die in der Regel nicht mit einer wesentlichen Frequenzabnahme einhergeht, führen (steigendes Schlagvolumen * konstante Frequenz = steigendes HMV; steigt das HMV und der Blutdruck, ohne dass sich der TPR erhöht, so ist die SBP-Erhöhung auf eine HMV-Steigerung zurückzuführen).

Während der α -Phase finden wir dagegen eine gleichbleibende oder verringerte Blutdruckamplitude bei steigendem Mitteldruck, wodurch nochmals die unterschiedliche Wirkung α - und β -adrenerger Fasern beim Cushing-Reflex aufgezeigt wird.

In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass die Reizung des linken Ganglion stellatum bei Katzen 46 die gleichen hämodynamischen Auswirkungen hat.

Um abschließend sicher zu gehen, daß die beobachteten EKG-Veränderungen nicht sekundär durch einen akuten SBP-Anstieg bedingt sind, führten wir die pIC-Steigerung unter Konstanthalten des SBP durch, wobei wir wie unter 3.4.3. schon berichtet auch in diesem Falle EKG-Veränderungen, die wir auf den Einfluß β -adrenerger Fasern zurückführen (Förderung ektopischer Reizbildung), nachweisen konnten.

Der einheitliche Frequenzanstieg beim Konstanthalten des SBP ist wegen der automatischen Volumenreduktion durch unsere Pump-Saug-Anlage möglicherweise durch die Wirkung peripherer Gefäßafferenzen zu erklären.

4.5. EEG- und EKG-Verhalten nach häufigen pIC-Steigerungen - Der Einfluß supramedullärer Strukturen auf die kardio- vaskuläre Regulation

Bei der abschließenden Durchsicht sämtlicher Versuchsserien fiel uns auf, daß gegen Ende einer Serie selbst bei längeranhaltendem Hirndruck ($pP=0$ mmHg) keine kardialen Arrhythmien mehr auslösbar waren. Bei genauerem Studium dieser Versuchsergebnisse zeigte sich, daß die Arrhythmien nur solange reproduzierbar waren, als die durch pIC-Steigerung eliminierten EEG-Potentiale nach Hirndruckentlastung reversibel waren.

Nach vielen Einzelversuchen innerhalb einer Versuchsserie waren keine EEG-Potentiale mehr registrierbar, was - bei annähernd gleichgebliebenem SBP - auf die Läsion größerer supramedullärer ZNS-Anteile schließen läßt. Im EKG zeigten sich danach keine Arrhythmien mehr.

Anhand dieser Ergebnisse sollte nochmals auf die Bedeutung des Einflusses supramedullärer Strukturen - wahrscheinlich des Hypothalamus - beim Zustandekommen von kardialen Veränderungen unter "Cushing-Bedingungen" hingewiesen werden.

Unsere Ergebnisse stehen auch in Übereinstimmung mit denen von anderen Untersuchern:

1. Niemczyk et al. 47 (1969) konnten einen Einfluß di-, mes- und metencephaler Strukturen auf die tonische und phasische Blutdruckregulation (insbesondere der Blutdruckamplitude) experimentell nachweisen.
2. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kommt auch Manning (1965).
3. Melville et al. (1963) konnten durch Stimulation des lateralen und posterioren Anteils des Hypothalamus bei Katzen kardiale Arrhythmien, ST-Streckenveränderungen wie auch Myokardnekrosen produzieren. Nach Chordotomie bei C₂ konnten diese Phänomene nicht reproduziert werden. Durch Stimulation des anterioren Hypothalamus lösten sie vagotone EKG-Veränderungen aus.

4.6. Zusammenfassung und therapeutische Konsequenzen

4.6.1. Zusammenfassung

Die hier zu ziehenden Schlußfolgerungen sind auf der Basis der gewählten Versuchsbedingungen - was ihre klinischen Konsequenzen bezüglich der Therapie intrakranieller Drucksteigerung anbetrifft - mit den entsprechenden Kautelen zu betrachten.

Gegenüber den Versuchsanordnungen anderer Untersucher, deren Ergebnisse zur unterstützenden Interpretation der eigenen Resultate herangezogen wurden, hat die in unserer Arbeit angewandte Infusionsmethode, wie Matakas et al. zeigen konnten, den Vorteil, die in vivo ablaufenden Prozesse adäquater zu reproduzieren.

Wir können jetzt die unter den genannten Versuchsbedingungen gewonnenen Erkenntnisse von den Übertragungsmechanismen beim Cushing-Reflex wie folgt zusammenfassen:

1. Die Entstehung der negativen Anfangsschwankung ist noch unklar. Es ist aufgrund der beobachteten Phänomene denkbar, daß β -adrenerge Efferenzen des Sympathikus mit einer frequenzsteigernden Komponente, die zum Herzen zieht, aktiviert und einer hemmenden Komponente, die über das Vasomotoren-

Zentrum den Gefäßtonus senkt. Letztere überwiegt und der SBP fällt dadurch kurzzeitig (Phase der Anfangsschwankung).

2. Nach einer Latenzzeit von durchschnittlich 15 Sek. werden bei steigendem pIC Barorezeptoren aktiviert. Diese sind mit α -adrenergen Fasern verbunden, die dann vom Vasomotorenzentrum aus zu einer peripheren Vasokonstriktion und damit zu einer Erhöhung des SBP führen (α -Phase).
3. Durchschnittlich 35 Sek. nach Beginn der pIC-Steigerung sprechen möglicherweise Chemorezeptoren auf die durch den Hirndruck bedingte Ischämie an. Sie wiederum aktivieren β -adrenerge Fasern des Sympathikus, die am Herzen eine positive Inotropie oder einen Frequenzanstieg bewirken.
Die gefäßdilatierende Wirkung β -adrenerger Fasern in der Peripherie wird durch eine noch fortbestehende Aktivität α -adrenerger Fasern (Vasokonstriktion) weitgehend kompensiert. Die Blutdruckerhöhung wird in dieser Phase vorwiegend durch ein gesteigertes Herz-Minuten-Volumen gewährleistet (β -Phase).
4. Nach akuter Hirndruckentlastung kommt es durch "central-resetting" zu einer länger dauernden Sollwertverstellung der Blutdruckhöhe, die den aktuellen SBP - abhängig von der Dauer der vorausgegangenen pIC-Steigerung - für einige Minuten beträchtlich senkt (Phase der Nachschwankung). Nach vorheriger Atropingabe sinkt gleichzeitig die Herzfrequenz.

4.6.2. Therapeutische Konsequenzen

Geht man davon aus, daß der Cushing-Reflex eine sinnvolle Reaktion des Organismus zur Beseitigung der cerebralen Minderperfusion und in der Folge der cerebralen Ischämie darstellt, 24a so ergeben sich - vor Anwendung operativer Maßnahmen - folgende konservativ-therapeutischen Konsequenzen:

1. Der Hypertonus darf nicht gesenkt werden. Die Applikation von α -Rezeptorenblockern ist entgegen den Vorschlägen anderer Autoren 50 kontraindiziert.

2. Bei drohender Vasoparalyse nach länger bestehendem Hirndruck empfiehlt sich die Infusion von Plasmaexpandern zur Aufrechterhaltung eines für die Spülfunktion des Gehirns ausreichend hohen Blutdruckes.
Weiterhin die Beatmung mit O_2 zur Verbesserung der hypoxydischen Situation des Hirngewebes.
Hier ist selbstverständlich - besonders bei bestehender chronischer Hyperkapnie - Vorsicht geboten, da eine akute Senkung der CO_2 -Konzentration bzw. der Hypoxydose die Stimulation des Atemzentrums unterbrechen kann.
 3. Eine vorsichtige Blockierung der β -Rezeptoren (der SBP kann dadurch abfallen!) mit Propanolol, um das Herz vor subendokardialen Blutungen und disseminierten Myokardnekrosen zu schützen, sollte in Erwägung gezogen werden (Dieser Aspekt ist besonders von Interesse bei der Transplantation von Herzen verstorbener Schädel-Hirn-Traumatisierten).
Bei Bestehen einer latenten oder manifesten Herzinsuffizienz sind β -Rezeptorenblocker wegen ihrer negativ inotropen Nebenwirkung kontraindiziert.
Genaueres über die Therapie mit β -Rezeptorenblockern bei erhöhtem Hirndruck können erst klinische Beobachtungen ergeben.
- Klinische wie auch verschiedene experimentelle Erfahrungen ²⁴ geben Anlaß vor einer schnell durchgeführten operativen Hirn-dekompression zu warnen:
Sie sollte zwar möglichst schnell eingeleitet werden, jedoch muß ihre Durchführung wegen der Gefahr einer starken SBP-Senkung nach akuter PIC-Entlastung sehr langsam vollzogen werden.

5. Literatur

1. Cushing, H.:

Concerning a definite regulatory mechanism of the vasomotor centre which controls blood pressure during cerebral compression. John Hopkins Hos. Bull., 12, 290-292 (1901)

2. Cushing, H.:

Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. Am. J. med. Sci., 124, 375-400, (1902)

3. Cushing, H.:

The blood-pressure reaktionen of acute cerebral compression, illustratet by cases of intracranial hemorrhage. Am. J. med. Sci., 125, 1017-1044, (1903)

4. Faulhauer, K.; H.-D. Herrmann; Harbauer, G.:

Cardiovascular response to slowly increased intracranial pressure act. Neurochir., 24, 63-70, (1971)

5. Connor, G.R.:

Heart damage associated with intracranial lesions. Brit. Med. J., 2, 29-31, (1968)

6. Burch, G.E.; Meyers, R.; Abildskov, J.A.:

A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. Circ., 9, 719-723, (1954)

7. Ducker, Th.B.:

Increased intracranial pressure and pulmonary edema. J. Neurosurg., 28, 112-117, Pt. 1. (1968)

8. Berman, I.R.; Ducker, Th.B.; Simmons, R.L.:

The effects of increased intracranial pressure upon the oxygenation of blood in dogs. J. Neurosurg., 30, 532-536, (1969)

8. Norton, L.; Greer, J.; Eiseman, B.:
Gastric secretory response to head injury.
Arch. Surg., 101, 200-204, (1970)
9. Davson, H.:
Cerebral-spinal fluid. (1968)
10. Matakas, F.; Leipert, M.; Franke, J.:
Cerebral blood flow during increased subarachnoid pressure.
Act. Neurochir., 25, 19-36, (1971)
11. Bunag, R.D.; Page, I.H.; McCubbin, J.W.:
Neural stimulation of renin.
Circ. Res., 19, 851, (1966)
12. Moore, W.S.; Hall, A.D.:
Pathogenesis of arterial hypertension after occlusion of cerebral arteries.
Surg. Gynec. Obstet., 131, 885-893, (1970)
13. Hainsworth, R.; Karim, F.:
Comparison of left ventricular inotropic responses from independent changes in cephalic and carotid sinus pressures.
J. of Physiol. (London), 216, 79-80P, (1971)
14. Greenhoot, J.H.; Reichenbach, D.D.:
Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage.
J. Neurosurg., 30, 521-531, (1969)
15. Berman, I.R.; Ducker, Th.B.:
Pulmonary, somatic and Splanchnic circulatory responses to increased intracranial pressure.
Ann. Surg., 169, 210-216, (1969)
16. Meyer, G.A.; Winter, D.L.:
Spinal cord participation in the Cushing reflex in the dog.
J. Neurosurg., 33, 662-675, (1970)
17. Bhargava, K.P.; Kulsreshtha, J.K.:
Pharmacological analysis of the spinal compression

vasomotor response.

Arch. int. pharmacodyn., 127, 67-84, (1960)

18. Molzahn, M.; Dissmann, Th.; Halim, S.; Lohmann, F.W.;
Oelkers, W.:

Orthostatic changes of haemodynamics, renal function,
plasma catecholamines and plasma renin concentration
in normal and hypertensive man.

Clin. Sci., 42, 209-222, (1972)

19. Hoff, J.T.; Reis, D.J.:

Localization of regions mediating the Cushing res-
ponse in CNS of cat.

Arch. Neurol., 23, 228-240, (1970)

20. Korner, P.I.:

Integrative neural cardiovascular control.

Physiol. Rev., 51, 312-367, (1971)

21. Sagava, K.; Ross, J.M.; Guyton, A.C.:

Quantitation of cerebral ischemic pressor response
in dogs.

Am. J. Physiol., 200, 1164-1168, (1961)

22. Taylor, R.D.; Page, I.H.;

Production of prolonged arterial hypertension in dogs
by chronic stimulation of nervous system. Exploration
of the mechanism of hypertension accompanying increased
intracranial pressure.

Circ., 3, 551-557, (1951)

23. Weinstein, J.D.; Langfitt, Th.W.; Kassell, N.F.:

Vasopressor response to increased intracranial pressure.

Neurol. (Minn.), 14, 1118-1131, (1964)

24. Matakas, F.:

Pathophysiologie und Pathomorphologie der Hirndruck-
steigerung.

Hablil.-Schrift., (1971)

- 24a. Häggendal, E.:

Blood flow autoregulation of the cerebral grey
matter with comments on its mechanism.

Acta Neurol. Scand. Suppl., 14, 104-110, (1965)

25. Langfitt, Th.W.:
Increased intracranial pressure.
Clin. Neurosurg., Chapt. 21, (1968)
26. Rodbart, S.; Stone, W.:
Pressor mechanism induced by intracranial compression.
Circulation, 12, 883-890, (1955)
27. Berman, I.R.; Ducker, Th.B.; Simmons, R.I.:
The effects of increased intracranial pressure upon
the oxygenation of blood in dogs.
J. Neurosurg., 30, 532-536, (1969)
28. Fernando, O.U.; Mariano, G.T.; Gurdjian, E.E.; Hodgson, V.R.:
Electrocardiographic patterns in experimental cerebral
concussion.
J. Neurosurg., 31, 34-40, (1969)
29. Kreuz, K.E.; Kemilä, S.J.; Takala, K.J.:
Electrocardiographic changes in cerebrovascular acci-
dents.
Acta Med. scand., 185, 327-334, (1969)
30. Hammermeister, K.E.; Reichenbach, D.D.:
QRS changes, pulmonary edema, and myocardial necrosis
associated with subarachnoid hemorrhage.
Amer. Heart J., 78, 94-100, (1969)
31. Neuhaus, J.:
Zur Frage der Häufigkeit und Bedeutung von EKG-Verände-
rungen bei spontanen und traumatisch bedingten Subarach-
noidalblutungen.
Verh. d. Deuts. Gesell. f. inn. Med., 72. Kongr., (1967)
32. Zulik, R.:
EKG-Veränderungen bei zerebrovaskulären Insulten.
Zschr. inn. Med., Jahrg. 24, 81, 332-336, (1969)
33. Umbach, W.; Scheffel, L.:
Das EKG bei Störungen der zentralen vegetativen Regula-
tion.
Acta Neuroveget., Bd. XII, 4, 421-433, (1955)

34. Smith, McK.; Rey, Th.:
Cardiac arrhythmias, increased intracranial pressure,
and the autonomic nervous system.
Chest, 61, No2, 125-133, (1972)
35. Hersch, C.:
Electrocardiographic changes in subarachnoid haemorrhage,
meningitis, and intracranial space-occupying lesions.
Brit. Heart J., 26, 785-793, (1964)
36. Ducker, Th.B.:
Increased intracranial pressure and pulmonary edema.
Pt. 2. J. Neurosurg. 29, 118-123, (1968)
37. Ducker, Th.B. et al.:
Increased intracranial pressure and pulmonary edema.
Pt. 3., J. Neurosurg., 29, 475-483, (1968)
38. Koskelo, P.; Sipilä, W.:
Subendocardial hemorrhage and ecg changes in intracranial bleeding.
Brit. Med. J., 1, 1479-1480, (1964)
39. Chou, T.; Susilavorn, B.:
Electrocardiographic changes in intracranial hemorrhage.
J. Electrocardiology., 2, 193-196, (1969)
40. Srivastava, S.C.; Robson, A.O.:
Electrocardiographic abnormalities associated with subarachnoid haemorrhage.
The Lancet, 29, 431-433, (1964)
41. Eichbaum, F.W.:
Myokardveränderungen nach Schädeltraumen.
Virchows Arch. path. Anat., 338, 78-90, (1964)
42. Douglas, B.H.; Clower, B.R.; McNair, J.L.:
Myocardial necrosis produced by experimental hemorrhage.
Am. J. Obstet. Gynaecol., 108, 576-579, (1970)

43. Connor, C.R.:
Fuchsinophilic degeneration of myocardium in patients
with intracranial lesions.
Brit. Heart J., 32, 81-84, (1970)
44. Szakačs, J.E.; Mehlmán, B.:
Pathologie changes induced by 1-norepinephrine.
Am. J. Cardiol., 5., 619, (1960)
45. Moss, A.J.; Schenk, E.A.:
Cardiovascular effects of sustained norepinephrine in-
fusions in dogs.
Circ. Res., 27, 1013-1022, (1970)
46. Kaye, P.; McDonald, R.H.; Randall, W.C.:
Systolic hypertension and subendocardial hemorrhages
produced by electrical stimulation of the stellate
ganglion.
Circ. Res., 9, 1164-1170, (1961)
47. Niemczyk, H.; Peoplau, W.; Schumacher, R.:
Der Einfluß di-, mes- und metencephaler Strukturen
auf die tonische Blutdruckregulation.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 75, 156-157, (1969)
48. Manning, J.W.:
Cardiovascular reflexes following lesions in medullary
reticular formation.
Am. J. Physiol., 208 (2), 283-288, (1965)
49. Melville, K.I.; Blum, B.; Shister, H.E.; Silver, M.D.:
Cardiac ischemic changes and arrhythmias induced by
hypothalamic stimulation.
Am. J. Cardiol., 12, 781-791, (1963)
50. Ducker, Th.B.; Simmons, R.L.; Martin, A.M.:
Pulmonary edema as a complication of intracranial disease.
Amer. J. Dis. Child., 118, 638-641, (1969)

51. Hayreh, S.S.; Edwards, J.:

Vascular responses to acute intracranial hypertension.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 34, (2), 587-601,
(1971)

52. Tzonos, T.; Sistig, W.:

Der Einfluß der Schädeldekompression auf das experimentell erzeugte Hirnödem und seine Folgen.

Z. Neurol., 198, 154-163, (1970)

Für ihre technische Hilfeleistung danke ich den Damen und Herren aus der Grafikabteilung des Klinikums Steglitz sowie Herrn Dr. Martins, Frau Papst, Frau Iser und Frau Basse aus dem Neuropathologischen Institut des Klinikums Steglitz und Herrn Erbherr. Für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit danke ich der Kommission für Promotionsstipendien der FU Berlin.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. habil. P. Schüren, Herrn Ass.Prof. Dr. M. Molzahn und Herrn Dr. Sandweg für weiterführende Diskussionen im Rahmen dieser Arbeit.

Besonders danke ich Herrn Prof. J. Cervos-Navarro und Herrn Dr. med. habil. F. Matakas für ihre Unterstützung dieser Arbeit und für die Überlassung des Themas.

Lebenslauf

- 1945 in Schenkendorf geboren.
- 1964 Abitur in Berlin. Beginn des Studiums der Humanmedizin und Philosophie an der Freien Universität Berlin.
- 1966 Physikum an der FU Berlin. Danach studentischer Mitarbeiter am Physiologischen Institut der FU Berlin im Bereich der Neurophysiologie.
- 1970 Staatsexamen im Fach Humanmedizin an der FU Berlin, zwei Monate Medizinalassistent an der Universitäts-Frauenklinik in Berlin-Charlottenburg.
- 1971 für sechs Monate Medizinalassistent an der Medizinischen Klinik im Klinikum Steglitz und für vier Monate Medizinalassistent an der Chirurgischen Klinik im Klinikum Steglitz.
- Seit Oktober Promotionsarbeit bei Herrn Priv.Doiz.Dr. Matakas am Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz unter dem Thema "Übertragungsmechanismen des Cushing-Reflexes."
- 1972 seit Januar Approbation als Arzt, von Januar bis März wissenschaftlicher Assistent am Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz. Von März bis Juni Fortsetzung der Promotionsarbeit mit Hilfe eines Promotionsstipendiums.

Jürgen Lichy

Berlin, den 2. 10. 1972

